



TITLE:

胃冷凍法における胃液分泌に関する実験的, 臨床的研究

AUTHOR(S):

村井, 英之

CITATION:

村井, 英之. 胃冷凍法における胃液分泌に関する実験的, 臨床的研究. 日本外科宝函 1968, 37(5): 673-687

ISSUE DATE:

1968-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207483>

RIGHT:

胃冷凍法における胃液分泌に関する実験的，臨床的研究

岩手医科大学第2外科学教室（指導：金谷春之教授）

村 井 英 之

〔原稿受付：昭和43年6月27日〕

Experimental Study on the Gastric Freezing, Especially on the Changes of Gastric Juice in Dogs and Humans.

by

HIDEYUKI MURAI

IInd Department of Surgery, School of Medicine, Iwate Medical University

(Director : Professor HARUYUKI KANAYA)

Since Wangenstein reported physiological gastrectomy for duodenal ulcer diathesis by means of gastric freezing, I have initiated this present study to determine the possible prolonged effectiveness of this therapy, and to prevent complications of gastric freezing as studied in a group of animals. The procedure used in this series of experiments included 30, 45, 60 minute periods of gastric freezing using individual hypothermia machines, an improved Sigma Pump, and utilized the double balloon.

1. Even freezing tried by double balloon demonstrated almost the same temperature value, but the difference of the temperature in various parts of the stomach was less than 4°C during gastric freeze. Therefore, with the object of clinical use, two thermometers were pasted on the surface of the double balloon during gastric freezing. These thermometers were registering the temperature of the gastric wall. On a clinical basis we succeeded in preventing complications.

2. I have studied the effects of various freezing times. The prolonged effect of depression of hydrochloric acid secretion was discovered in a group of animals where mucosal temperature was maintained at 1°C to 3°C for 60 minutes. This was done without damage to the gastric wall, the fact was correlated with histologic changes of the gastric wall.

3. Through an experiment utilizing the occurrence of M-W ulcer, I have studied the influence of hydrochloric acid depression on ulcer healing. By means of duodenal juice, I recognized that gastric freezing procedure has not only weakened aggressive factor, but also strengthened defensive factor. These factors, which are secreted during ulceration, perform the main chemical and mechanical functions of gastric juice. When gastric freezing was applied to peptic ulcer, it was demonstrated that the ulcer was healed by abolishing the above mentioned factors. I think that my experimental data on the even freezing of the gastric mucosa in M-W ulcer demonstrates the value and safety of this procedure. It represents a reasonable clinical approach to the treatment of peptic ulcer.

目 次

I 緒 言

II 実験方法

1. 動物実験

- 1) 胃液採取並びに検査法
- 2) 冷凍方法
- 3) 冷凍時間及び胃壁温
- 4) Mann-Williamson 潰瘍

2. 臨床応用

III 実験成績

1. 胃塩酸分泌の消長

- 1) 30分冷凍
- 2) 45分冷凍
- 3) 60分冷凍

2. Mucoprotein, Pepsin, Uropepsin の消長

1) Mucoprotein

2) Pepsin

3) Uropepsin

3. 病理組織学的所見

4. Mann-Williamson 潰瘍に及ぼす胃冷凍の効果

- 1) Mann-Williamson 吻合 + 冷凍群
- 2) 空腸幽門洞吻合 + 冷凍群
- 3) Mann-Williamson 吻合 + 胃切除群

IV 臨床成績

1) 胃塩酸分泌の消長

2) Mucoprotein, Pepsin の消長

V 総括及び考按

VI 結 語

I 緒 言

1962年 O. H. Wangenstein¹⁾²⁾ が壁細胞破壊、迷走神経遮断、幽門機能の低下による胃液分泌機能及び胃運動機能の抑制などにより十二指腸潰瘍に対する治療法として胃冷凍法の有効性を提唱して以来、C. P. Artz³⁾⁴⁾, A. L. Sheldon⁵⁾, S. L. Wangenstein⁶⁾⁷⁾ 等諸家^{8)~24)} により追試されているが、その効果の反面冷凍に伴う糜爛ないし潰瘍、胃出血、胃穿孔等の合併症の報告がみられ、又消化性潰瘍の治療法としての有効性についても未だ賛否両論があり、本邦に於ても未だ確定的な結論をみるに至っていない。

その最も大きな原因は胃壁局所の過冷凍であり、従来の方法では胃冷凍時のバルーン各部の温度勾配が大きく、過冷凍の部分と冷凍されない部分があり、又、それぞれに胃壁細胞の障害程度にも差があるためである。

従つてこのような不平等冷凍は従来指摘された胃酸の再上昇や、潰瘍の再発或は胃壁の損傷の要因となり、しかもこのような条件下では胃液検査の上から胃冷凍法の効果を胃液分泌機能の面から把握することは困難であると考えられる。即ち、胃液分泌機能と冷凍温度との相関を明らかにし、しかも胃壁各部の障害の程度を明らかにしなければ、胃冷凍法の効果を胃液分泌機能の上から論ずることはむづかしいものと思われる。

これらの問題のうちで、教室の北はすでに胃冷凍温度と壁細胞の消長との関係を形態学的に明らかにし平

等冷凍の必要性を示唆しているが、著者は胃冷凍に伴なう効果を胃液分泌機能の面より追求するために、比較的平等な冷凍効果が得られる二重バルーン法を採用し、胃冷凍法の至適条件を見出すと共に、更に胃冷凍による減酸効果が消化性潰瘍に及ぼす影響を Mann-Williamson 潰瘍（以下M-W潰瘍）について検討し興味ある知見を得たので報告する。

II 実験方法

1 動物実験

健康成熟和洋雑犬 8.0~25kgの80余頭を用いた。

1) 胃液の採取並びに検査法

胃液の採取に際して出来るだけ生理的状态下に胃液分泌の消長を知ることが大切であると考え、胃底腺への手術侵襲及び神経損傷を避けるために幽門輪部に近い前庭部前壁に小胃瘻を作成した。

胃液採取は胃瘻作成後7日目に無麻酔下で全てヒスタミン 0.05mg/kgの皮下注射による賦活法により行ない、15分毎、2時間に亘り採液し、これを冷凍前値とし冷凍後は4日、1週、1ヵ月及び2ヵ月に亘り同様の方法で検査した。

胃塩酸は Töpfer-Michales 氏法により測定し、胃塩酸分泌は、臨床単位 (Clu) × 1時間の胃液分泌量、即ち、胃塩酸分泌量 (meq/h) で評価した。

Pepsin, Uropepsin は Fuld Levison法により室温30分の消化力を単位で表わした。Mucoprotein は Glass 法に準じて行ない濃度は mg/dl で表わした。

2) 冷凍方法

冷凍装置は自作機で、図1のようにシグマポンプを利用した5つの括弧を持つ閉鎖回路を有し、その回路内に流量計1箇所をとりつけ、注入、注出の回路には夫々温度計を装置した。

還流液及び冷却槽液は70～90%エチルアルコールを使用し、冷却にはドライアイスを使用した。

胃バルーンは注入管の先端に図2のように著者らの考案した伸展性のない多孔性ポリエチレン性の内バルーンを装置した二重胃型バルーンを用いた。この内バルーンには0.5mm直径の多数の小穴があり、それらは噴門部に少なく小彎側に180穴、大彎側に80穴である。

この二重バルーンによる胃壁各部位の温度勾配は図3のように4℃以内である。しかしこれらの温度測定の結果からみて噴門の胃体部に近い部分が最も低い温度を記録するのでこの部に指示温度計を装着しその示す温度を胃壁温とした。

3) 冷凍時間及び胃壁温の測定方法

冷凍時間は30分、45分、60分の3群とし、各群とも冷凍終了前10～15分の最低温度を胃壁温とした。胃壁温は胃型バルーン表面に装着した温度計で測定したが、これが正確に粘膜温を標示するか否かを確認するため、同時に胃壁漿膜面各部に温度計を装着して測定し、そのうち両者の示す温度が一致すると共に温度勾配が4℃内外のもののみを選んだ。

検査対照は冷凍時間30分～45分施行のものでは胃壁温1～3℃及び4～6℃の二群、冷凍時間60分のものでは胃壁温1～3℃、4～6℃及び7～9℃の三群でそれらにつき検討した。

4) Mann-Williamson 潰瘍に対する冷凍法

胃冷凍による減酸効果及び十二指腸液の関与が消化性潰瘍に如何なる影響を及ぼすかを観察する目的で、表1のように、胃冷凍後2日目にM-W吻合を施行した群(M-W+冷凍群)、十二指腸液が注流する空腸幽門吻合後2日目に胃冷凍を施行した群(空腸幽門吻合+冷凍群)、対照群として広範な胃部切除後、更にM-W吻合を行なつた群(M-W+胃切除群)についてそれぞれ比較検討した。

空腸潰瘍の発生の有無を確認するため術後隔日に肉眼的に下血の有無及びシノテストによる潜血反応を検査し、その陽性転化後1週以内に屠殺した。

組織片は10%ホルマリン液に固定し、ヘマトキシリン・エオジン重染色法により染色した。

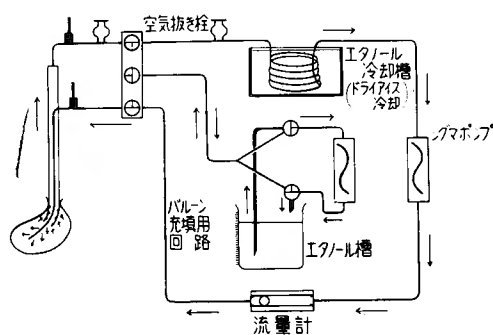


図1 胃冷凍装置

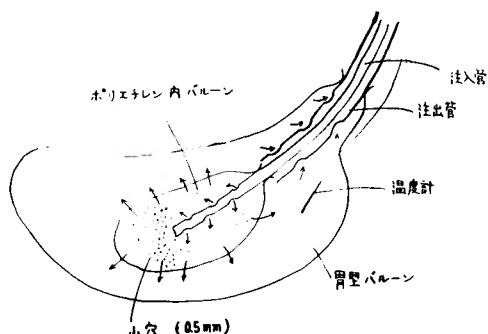


図2 胃型二重バルーン

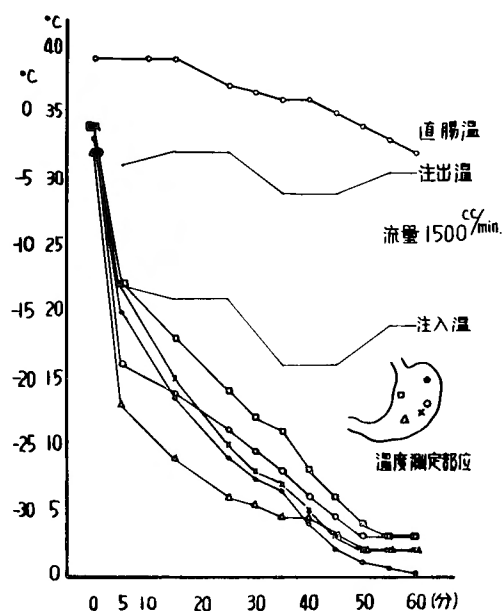


図3 二重バルーンによる犬胃冷凍施行時の胃壁各部の温度経過

2 臨床応用

臨床応用には動物実験成績を基礎とし、60分冷凍で、温度計が示すいわゆる胃壁温 $1\sim 3^{\circ}\text{C}$ が胃壁に損傷を与えることなく、最も長期間にわたり減酸を示したので、この冷凍条件により胃潰瘍4例、十二指腸潰瘍19例、計23例に胃冷凍を施行した。

冷凍前、オピスタン、アトロピンの前麻後に、チオペンタール導入で気管内挿管によるエーテル麻酔を行ない三期一相で、胃内にバルーンを挿入した。挿入法は経口的に胃内に挿入し、胃壁との密着状態と挿入状態をレ線撮影により確認した。

胃液検査時期は冷凍直後、4日、1週、2週、その後各月毎に最高8カ月迄観察し、胃液採取はヒスタミン 0.01mg/kg の賦活法により胃ゾンデで経時的に採液し前述の方法により胃液各成分を測定した。

III 実験成績

以下に述べる各実験群の成績はいずれも5頭について検討した。

1 胃塩酸分泌量の消長

1) 30分冷凍(図4)

胃壁温 $1\sim 3^{\circ}\text{C}$ 群：冷凍4日後では全例冷凍前値の70~80%の減少を示し、1週後にはやや回復し、冷凍

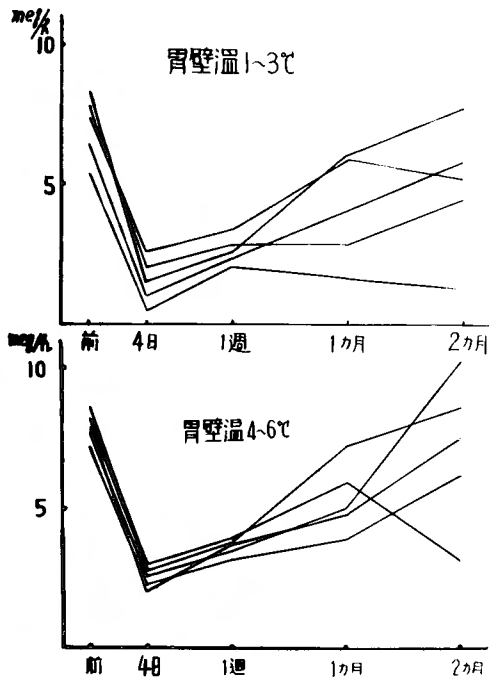


図4 30分冷凍の胃塩酸分泌量

前値の60~70%の減少を示すが1例は30%であつた。

1ヵ月後では全例冷凍前値の50~60%の減少を示し、2ヵ月後では冷凍前値の40%の減少は1例、10~20%3例であり、1例は80%の減少を示す。

胃壁温 $4\sim 6^{\circ}\text{C}$ 群：冷凍4日後では全例術前値の60~70%の減少を示し、1週後では冷凍前値の40~50%の減少、1例は60%であつた。

1ヵ月後では冷凍前値の20~30%の減少4例、50%1例である。2ヵ月後には冷凍前値の50%の減少1例、20%1例、ほぼ冷凍前値に等しいもの1例、前値よりも増加するもの2例でその減少の成績はまちまちであつた。

2) 45分冷凍(図5)

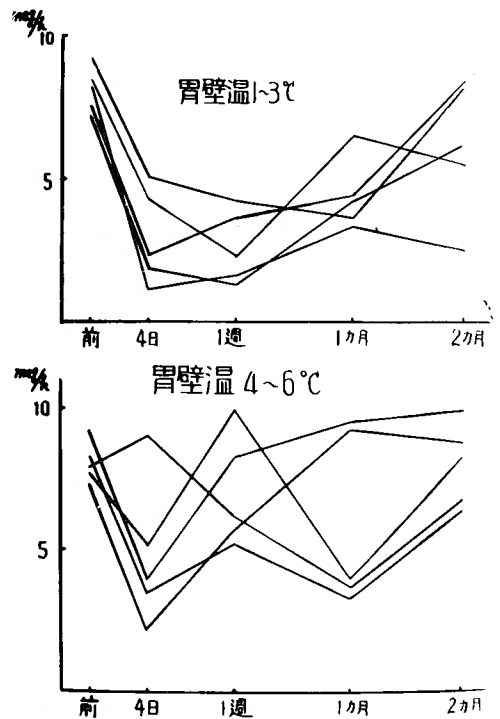


図5 45分冷凍の胃塩酸分泌量

胃壁温 $1\sim 3^{\circ}\text{C}$ 群：冷凍4日後で冷凍前値の70~90%の減少が3例、50%2例である。

1週後では冷凍前値の70~80%の減少3例、50%2例であつた。1ヵ月後には冷凍前値の60%の減少1例、他の4例は50%以下であり、2ヵ月後には冷凍前値の70%の減少は1例で、その他は4例とも1ヵ月後の値より増加し、殆んど施行前値に回復する傾向を示す。

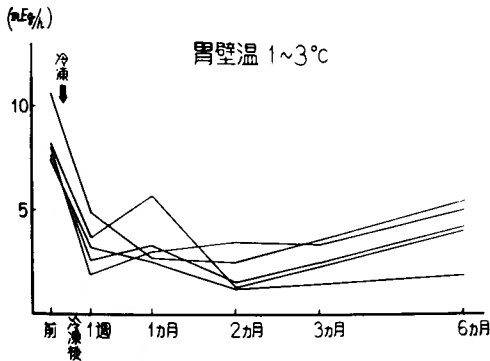
胃壁温 $4 \sim 6^{\circ}\text{C}$ 群：冷凍後4日では1例の増加を除いて、冷凍前値の50～60%の減少を示す。1週後では4日目に減少を示さなかつた1例は冷凍前値の30%の減少を示し、他はむしろ4日目値より10～40%の増加である。

1ヵ月後には冷凍前値の40～60%の減少が3例、2例は冷凍前値より増加を示す。

2ヵ月後には冷凍前値に回復、或いは冷凍前値より増加する。

3) 60分冷凍 (図6)

胃壁温 $1 \sim 3^{\circ}\text{C}$ 群：冷凍1週後に全例が冷凍前値の



50～70%の減少を示し、1ヵ月後にも1例を除き冷凍前値の50～70%の減少、2ヵ月後には全例冷凍前値の60～80%の減少を示す。3ヵ月後に於ても冷凍前値の50～70%の減少、6ヵ月後には50～70%の減少は2例3例は30～40%の減少で、この群は他の諸群に比し胃塩酸分泌量は長期に亘り、著明な減少を持続している。

胃壁温 $4 \sim 6^{\circ}\text{C}$ 群：1週後に3例は冷凍前値の50～80%以上の減少を示し、他の2例は10～20%の減少である。1ヵ月後では1例が50%の減少、他の4例は冷凍前値と等しいか、或はそれより増加しており、2ヵ月後にも1例がわずかに10%の減少を示す他は4例とも増加していた。

胃壁温 $7 \sim 9^{\circ}\text{C}$ 群：冷凍1週後で冷凍前値の50%以上の減少は1例、他の4例は10～40%の減少である。1ヵ月後には1例が10%の減少であるが、他の4例は冷凍前値より増加し、2ヵ月後には全例増加を示す。

2 Mucoprotein, Pepsin, Uropepsin の消長

前述の塩酸分泌の成績から、60分冷凍が減酸効果の点で、他の冷凍時間群よりも有効であると考えられたので、Mucoprotein, Pepsin, Uropepsin の測定については冷凍時間を60分とし、前述の各種温度群について検討した。

1) Mucoprotein (図7)

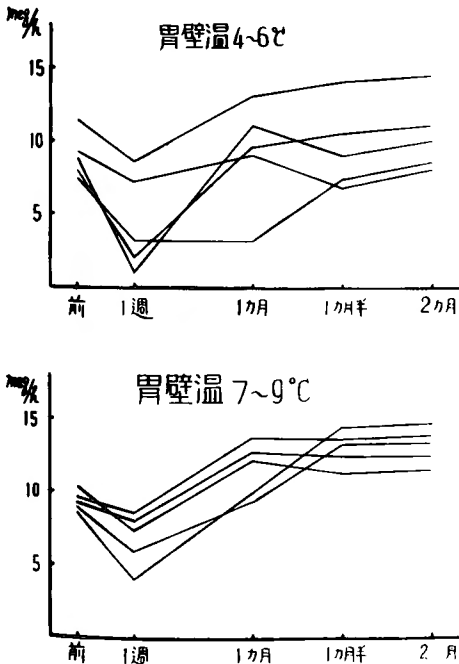


図6 60分冷凍の胃塩酸分泌量

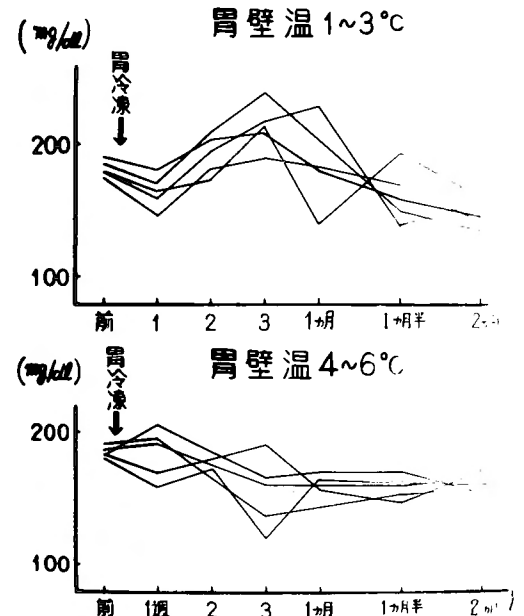


図7 胃冷凍後の胃液ムコプロテインの消長 (60分)

胃壁温 1 ~ 3 °C 群：全例が冷凍 1 週後軽度減少するが、2 週後には冷凍前値の 10 ~ 15 % の増加、又 3 週後では 4 例は 20 ~ 30 % の増加を示す。1 ヶ月後では冷凍前値より 2 例の増加を除き他の 3 例は減少している。1 ヶ月半後では 1 例を除き他は冷凍前値より減少し、2 ヶ月後でも 20 ~ 30 % の減少である。

胃壁 4 ~ 6 °C 群：1 週後に 3 例は冷凍前値よりほぼ 10 % の増加、2 例はほぼ 10 % の減少である。2 ~ 3 週後には、全例とも冷凍前値より減少する。1 ヶ月後には冷凍前値の 10 ~ 20 % の減少で、その後も 2 ヶ月後まで減少する傾向を示す。

2) Pepsin (図 8)

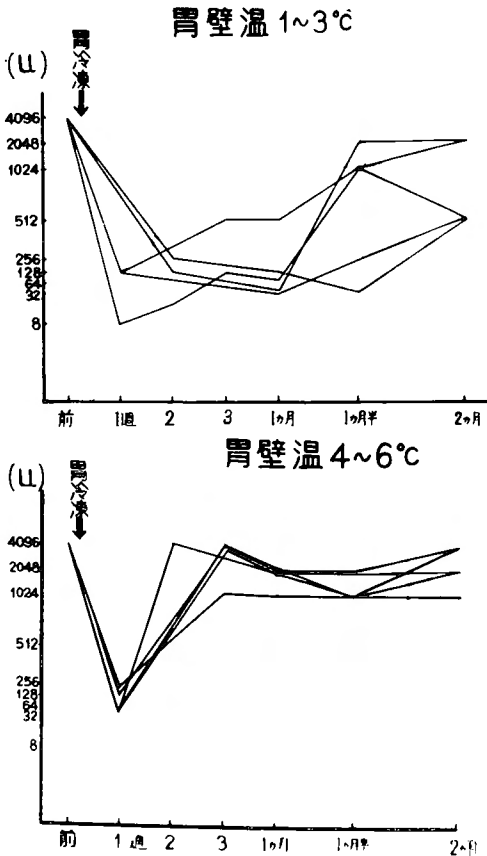


図 8 胃冷凍後の胃液ペプシンの消長(60分)

胃壁温 1 ~ 3 °C 群：冷凍後 1 週まで、5 例中 1 例は冷凍前値の 80 % の減少で、他の 4 例は 20 ~ 30 % の減少である。2 週後は 1 例が 75 % の減少で、他は冷凍前値の 25 ~ 50 % の減少であり、1 ヶ月後ではいずれも 30 ~ 50 % の減少で、1 ヶ月半 ~ 2 ヶ月後には 3 例は 25 % の

減少を示し、2 例は冷凍前値に回復する。

胃壁温 4 ~ 6 °C 群：全例が冷凍後 1 週目に前値の 50 % の減少を示し、3 週後に 1 例が 10 % の減少、他は冷凍前値に回復する。

3) Uropepsin (図 9)

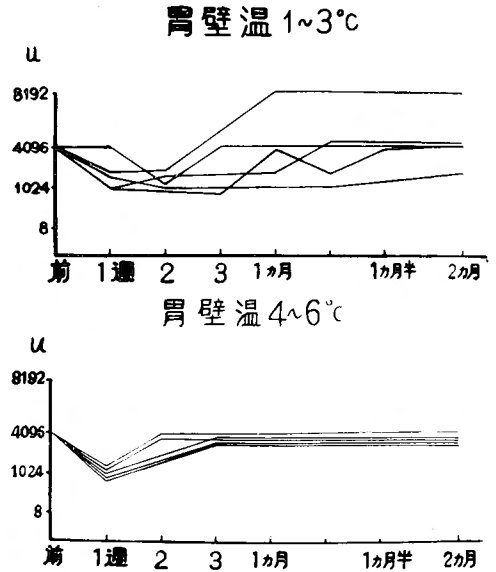


図 9 胃冷凍後の Uropepsin の消長 (60分)

胃壁温 1 ~ 3 °C 群：冷凍 1 週後に、4 例は冷凍前値の約 20 % の減少、他は減少を示さない。2 週後には全例が冷凍前値の約 20 % の減少、1 ヶ月後には 1 例は冷凍前値より増加、他は冷凍前値或は減少する。1 ヶ月半、2 ヶ月後ではほぼ 1 ヶ月目の値を持続する。

胃壁温 4 ~ 6 °C 群：全例 1 週後に冷凍前値の 20 % 台の減少であるが、3 週以後には全例が冷凍前値に回復する。

3 病理組織学的所見

前述した各種胃液分泌とそれぞれの分泌に関与する胃粘膜細胞の病理組織学的相関を明らかにするため、胃壁温 1 ~ 3 °C、60 分冷凍を行なったもののうち、胃塩酸分泌量が 6 ヶ月間 50 % 以上減少した症例についてその病理組織像を検索した。

図 10 に示すように胃底腺 80 % 領域では腺萎縮、胃底腺頸部より体部にかけて繊維増殖が著明で、腺頸部の壁細胞の数は著明に減少しており、また核の消滅、腺組織の退行性変化がみられ、腺様構造は失なわれていた。腺体部では腺組織の一部に軽度の退行性変化があり、間質の繊維化が比較的強くみられる。

胃底腺 100% 領域も腺自体の萎縮が著明で、腺頸部の腺組織は退行性変化と共に間質に著明な繊維化を示し、壁細胞、主細胞の数も著明に減少している。しかし腺体部、腺底部の壁細胞、主細胞は一部退行性変化をみる以外は殆んど正常であり、間質に軽度の繊維化がみられる。全般的に細胞浸潤などの炎症性所見はない。

4 Mann-Williamson 潰瘍に及ぼす胃冷凍の影響 (表1)

1) M-W + 冷凍群

冷凍を行わない対照の群は5例であるが、潰瘍は14~21日目、平均15日目にみられ、潰瘍数では3例は1ヶ、1例は2ヶ、他は3ヶである。胃空腸吻合部では空腸粘膜に強度の浮腫を認め、吻合口より肛門側約1.5cmから2.7cmの空腸に潰瘍があり、その直径2.0cm以上の大きさのものは5例中4例であり、そのうち1

例に穿孔がある(図11)。

潰瘍の辺縁は隆起し、潰瘍底は凹凸不平で小凝血がある。組織学的には潰瘍は深く、潰瘍底が筋層に及ぶもの4例、粘膜筋板までのもの1例で筋層に達するものが多い。潰瘍辺縁および底の結合織化は比較的高度で細胞浸潤が著明にみられ、潰瘍周辺の粘膜では辺縁上皮の変性が著明であり、腺組織内に充血、出血がある。胃塩酸では100Clu以上は5例中3例、塩酸分泌量は最低6.5meq/h 最高9.6meq/h である。

以上の対照群に比し M-W + 冷凍群では、5例中1例は7日目で潰瘍を認めないが、他は13日~32日、平均22日で3例に癒癒、1例に潰瘍を認める。前群に比べて胃病変形成に長時日を要し、癒癒は2例に2ヶ、他の2例は夫々癒癒、潰瘍各1ヶである。しかしこれら胃病変の大きさは前群に比較してその半分以下のものが5例中3例である(図12)。

表1 M-W 潰瘍に及ぼす胃冷凍の効果

実験群	犬番号	生存 日数	屠殺時 状態	冷凍後 日数	潰瘍及 癒癒数	潰瘍及癒癒の大きさ	深達度	胃 塩 酸 (ヒスタミン法)	
								Clu	meq
M W (対照) 群	1	21	やゝ不良	—	2	2.5 × 1.9 1.1 × 0.7	筋 層	120	9.6
	5	15	不 良	—	1	0.5 × 0.6	粘膜 筋板	86	6.5
	6	15	良	—	1	2.6 × 2.3	筋 層	92	7.0
	9	14	不 良	—	3	2.0 × 1.2 2.0 × 1.0 0.7 × 1.0	筋層 漿膜	108	8.7
	16	17	やゝ不良	—	1	2.0 × 3.0	筋 層	100	9.2
M W + 冷凍 群	3	32	良	30	2	1.1 × 0.7 1.6 × 1.8	粘 膜	48	2.0
	4	27	不 良	28	1	1.3 × 1.4	粘 膜	36	1.7
	11	13	不 良	11	2	1.1 × 1.0 1.5 × 1.0	粘 膜	60	1.6
	12	7	良	8	(-)	—	—	12	0.4
	15	31	やゝ良	28	1	3.0 × 1.5	筋 層	60	2.8
空 腸 吻 合 群	22	30	やゝ不良	—	1	3.0 × 2.3	筋 層	106	8.5
	23	32	不 良	—	1	0.3 × 1.5	筋 層	100	7.2
	24	22	不 良	—	1	0.5 × 2.2	筋 層	120	7.6
空 + 冷凍 腸 吻 合 群	18	20	良	14	(-)	—	—	16	0.3
	19	30	良	28	(-)	—	—	29	1.5
	20	30	良	28	(-)	—	—	19	0.7
	21	22	良	21	(-)	—	—	0	0
	17	22	やゝ不良	21	1	0.7 × 1.5	粘 膜	38	1.1
M W 切 + 除 群	10	10	良	—	(-)	—	—	32	0.1
	13	5	良	—	(-)	—	—	0	0
	14	15	やゝ不良	—	(-)	—	—	48	0.1

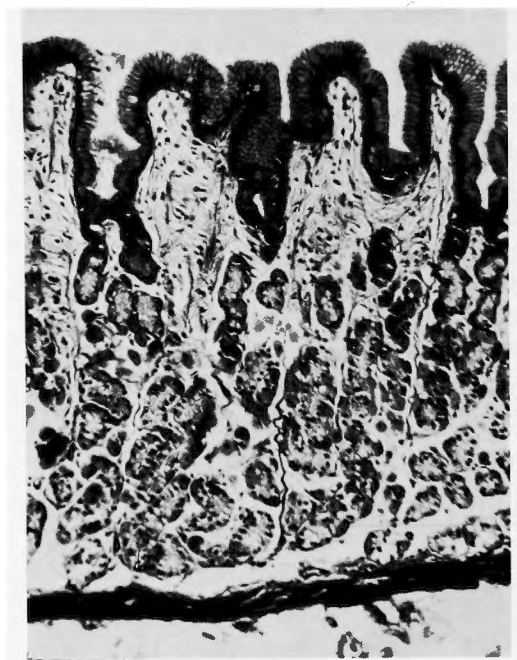


図10 No.73 犬 冷凍後6ヵ月の胃粘膜所見 (10×4) 腺の著明は萎縮と腺頸部の強度の繊維性増殖, 腺構造の不規則性がみられる。

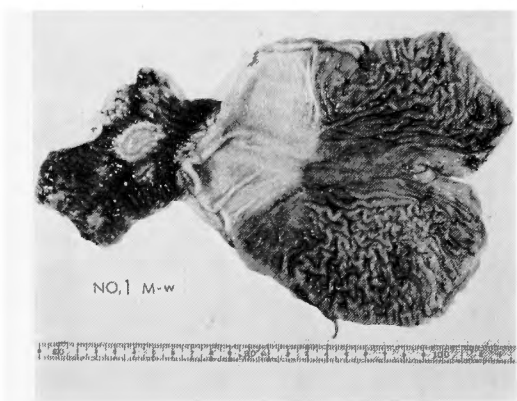


図11 No.1 犬 M-W潰瘍2.1×1.9, 1.1×0.7 cmの潰瘍2ヶ潰瘍底は筋層に達している。胃塩酸 120 clu, 9.6 mEq

組織学的には潰瘍は浅く, 粘膜筋板の表層に及ぶ程度で, その辺縁及び底の結合繊維化, 細胞浸潤は著明である。辺縁上皮の核の消失及び腺組織の変性は殆んどなく, 腺組織内の充血, 出血等は軽度であり, 2例には潰瘍辺縁より上皮の再生がみられる。胃塩酸度では

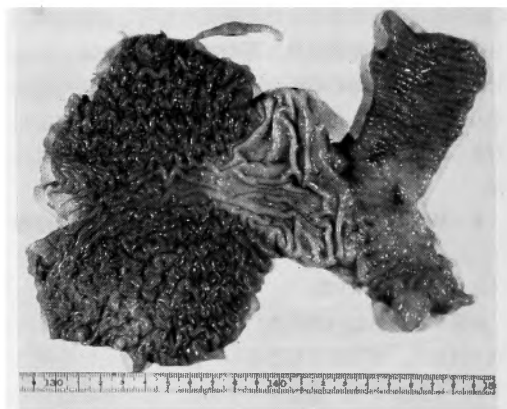


図12 No.4 犬 M-W + 冷凍群で 1.3×1.4cm の潰瘍胃塩酸 36 clu, 1.7 mEq

前群の半値またはそれ以下で, 胃塩酸分泌量では前群の1/3~1/4以下である。

2) 空腸幽門洞吻合 + 冷凍群

冷凍を行わない対照としての胃空腸幽門洞吻合群は3例で, 術後20~32日目平均24日に屠殺し, 全例に吻合部空腸潰瘍を認める。

潰瘍の大きさは3.0×2.3cmのもの1ヶ, 約0.3×2.0cm 2ヶで, その数は各々1ヶであり, 潰瘍の辺縁の隆起, 硬結は殆んど認めない。組織学的には潰瘍底は全例筋層に達し, 細胞浸潤, 結合繊維化があり, 潰瘍辺縁の上皮に核の消失は認めず, 腺組織内の空胞形成, 間質の繊維化, 細胞浸潤がみられ, 1例に潰瘍辺縁の上皮再生がある(図13)。胃塩酸では3例共100Clu以上, 胃塩酸分泌量は最高8.5meq/h 最低72Cluである。

次に本実験としての空腸幽門洞吻合 + 冷凍群は5例であるが, 術後20~30日平均20日で屠殺し, 1例にの



図13 No.23 犬 空腸幽門洞吻合群の潰瘍辺縁の上皮形成 (10×20)

み冷凍後21日目に大きさ0.7×1.5cmの潰瘍を認める。

肉眼的に吻合部空腸粘膜は胆汁色に染まり、浮腫はなく、潰瘍のある例は潰瘍辺縁の隆起、硬結もない。組織学的にはその底は粘膜内にとどまっている。殆んど症例に辺縁上皮の核の消失及び腺組織の変性はみられず、2、3の例には軽度の腺組織内の細胞浸潤、充血、出血がある。胃塩酸では38Clu以下で、胃塩酸分泌量は最高1.5meq/hで前群の1/5以下である。

3) M-W + 胃切除群

3例に行なつたが、M-W 吻合及び胃部分切除施行後5日～15日目に屠殺した。全例に肉眼的に糜爛、潰瘍は認めない。しかも吻合部空腸粘膜に浮腫、辺縁上皮に核の消失及び腺組織の変性もない。ただ1例に吻合部より約2cmの部の粘膜に腺組織の変性、糜爛を認めるが、他の例には腺組織内に軽度の充血、出血、細胞浸潤がある(図14)。

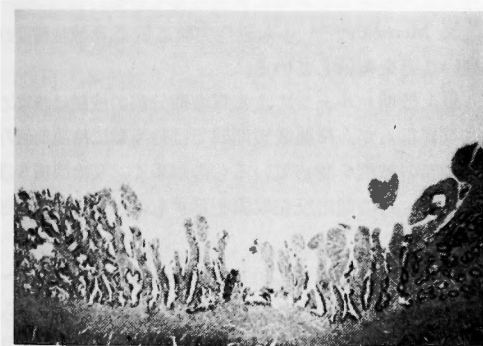


図14 No.10 犬 M-W + 胃部分切除を施した犬の空腸粘膜の所見(腺組織の壊死、退行変性がみられる。)(10×2)

本群の成績が前述の空腸幽門洞吻合 + 冷凍群と同様の所見を呈していることは、減酸効果の点より考え胃冷凍法と胃切除法との相関について興味ある問題である。

IV 臨床成績

実験的に最も長期にわたり減酸効果を示した胃壁温1～3℃、冷凍時間60分の条件のもとで胃潰瘍4例、十二指腸潰瘍19例計23例について胃冷凍を行ない、術後これら症例の胃液分泌の消長と臨床効果とを観察した。

1 胃塩酸分泌の消長

図15に示すように冷凍施行1週後より2週迄の胃塩酸分泌量は10例中1例を除いて冷凍前値の70～90%の

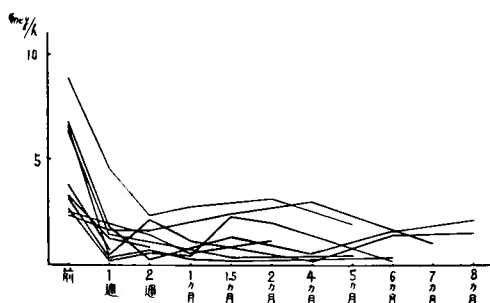


図15 胃冷凍後の胃塩酸分泌の消長

減少を示す。1ヵ月後には9例中1例が冷凍前値の90%台に回復するが、この症例は4ヵ月を最高とする反発現象を示し、その後漸減して7ヵ月後に再び50%の減酸を示す。その他の症例は冷凍前値の60～90%の減酸を示している。4ヵ月後でも上記1例を除き6例に60～80%の減酸を示している。

6ヵ月以上の症例では5例中1例が40%の減酸を示すが、他の症例は70～90%の減酸を示す。

2 Mucoprotein, Pepsin の消長

Mucoprotein は図16に示すように十二指腸潰瘍の10

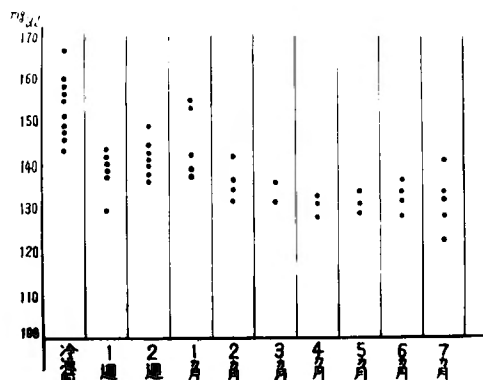


図16 胃冷凍後のムコプロテインの消長

例全例が胃冷凍施行1週後に20～30mg/dl、即ち冷凍前値の約80%の減少であるが、冷凍後2週より1ヵ月にかけてやや回復する傾向にある。冷凍2ヵ月後には再び減少し、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月で冷凍前値の約70%を示し、6ヵ月以後ではほぼその値を持続する。

Pepsin の消長は図17に示すように9例中8例は冷凍1週後急激に減少し、その減少は2週後まで続くが、3週より冷凍前値の約1/4に回復し、1ヵ月後にはほぼ冷凍前値に回復する。

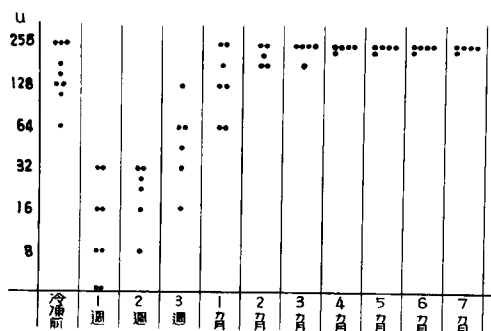


図17 胃冷凍後のペプシンの消長

V 総括及び考按

胃冷凍法の目的は減酸による潰瘍治療を主とするものであるが、その臨床的応用には、胃底腺領域が均等に冷凍されて、広範に壁細胞が障害され、しかも長期間にわたって胃塩酸分泌機能が抑制され、更に施行後には冷凍による腐爛、潰瘍、出血などの合併症があつてはならない。大井⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾らは胃炎に於ける胃塩酸の分泌は幽門腺領域の胃炎の広さと平行せず、胃底腺領域の胃炎の広さと平行関係にあると云つていることから、平等冷凍によつて広範且均等に胃底腺領域を冷凍することは、減酸効果を期待するため最も効果的な結果をもたらすものであると考える。

O. H. Wangenstein⁽¹⁾⁽²⁾等の使用している胃型(一重)バルーンはバルーン各部の温度勾配が15℃前後の巾広いものであり、これが胃底腺領域の冷凍に際し過度の冷却による胃壁損傷を招くと共に、冷却されない部位の胃分泌の抑制をはかることは出来ず、いわば不平等な冷凍法であるので、減酸効果は不確実で、塩酸の再上昇ひいては潰瘍の再発の要因となりうる。

そこで著者らは不平等冷凍にもとづくこれらの欠点を改良するために、胃型バルーンの中に更にポリエチレン性の小バルーンを挿入し、小バルーンの小穴の調節により胃型バルーン各部の温度勾配を4℃以内に押えることに成功した。これによつて局所的な胃壁損傷を招くことなく胃底腺領域を均等に冷凍して、しかも壁細胞を広範に障害することが出来た。

教室北⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾は実験的に病理組織学的所見より、胃冷凍法に於て胃壁損傷を来たすことなく、壁細胞を障害しうる胃壁の冷凍温度限界は60分冷凍、1～3℃であることを報告したが、著者は平等冷凍法に於て胃液分泌の消長から北の成績とほぼ同様の結論をうることが出来、北の成績を機能的な面より裏付けることが出来

た。以下著者の成績を総括し、2, 3の考察を加えた。

1 壁細胞成分について

Karacag⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾は100例の胃冷凍施行後、ヒスタミン試験により24時間後で酸度低下は79%, 3週で15%, 3ヵ月で10%, 6ヵ月で5%と減酸効果が漸次低率となることを報告している。

O. H. Wangenstein⁽¹⁾⁽²⁾は冷凍施行例の44%に2ヵ月後で50%以上の減酸があり、28%の例に無酸を認めている。Kauver⁽³²⁾は冷凍後50～60%の減酸を認め、減酸しないものに再冷凍を行つているが、6ヵ月後にペプトン賦活により50%以上減酸した例は31%, 無酸13%, 反発現象13%であり、又インシュリン賦活でも反発現象を示す例の多い事を報告しており、S. L. Wangenstein⁽⁶⁾⁽⁷⁾も同様の過酸例のあることを報告している。

又 Spellberg⁽³³⁾は50%前後の減酸効果はあるが、6週で反発現象を示すことを報告している。

又 Meredith⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾らも動物実験に於て冷凍後酸度の高いことを報告している。

以上標準バルーンによる胃塩酸分泌の成績は諸家により異なるが、冷凍後短期間では約半数に冷凍前値の約50%の減酸を認めているものも多く、又冷凍後6週より6ヵ月の間に反発現象を示すものが多いことが認められる。

著者の実験成績でも60分及び45分冷凍で胃壁温4～6℃の高い温度群では冷凍後短期間では減酸がみられ、1ヵ月間は減酸効果を示すが、1ヵ月半、2ヵ月後には反発現象を示している。

これらは先に述べたように冷凍が不平等で均等に壁細胞が障害されないため、胃壁温の低い部位では壁細胞が強く障害されて胃塩酸分泌能が抑制されるが、一方胃壁温の高い部位では壁細胞は障害されることなく、胃塩酸分泌能が保持或いは亢進しているものと考えられる。

しかし60分冷凍1～3℃群では前述の諸家の報告と異なり6ヵ月間の長期にわたり減酸を示し、臨床例に於ても実験成績と同様に6ヵ月以上観察した症例の殆んどのものに50%以上の減酸を認めている。

したがつて著者の方法は、従来の方法に比べて壁細胞機能をより強く障害しうる点で優れている方法であると考えられる。

2 非壁細胞成分について

O. H. Wangensteinは胃冷凍により Pepsinogen 顆粒の減少がみられず、又 Pepsin は冷凍で無酸胃液中で

53%に減少し、消化力は正常の30%以下になると云い、Melnyk³⁶⁾も冷凍48時間後に50~60%の抑制を示したと報告しているが、著者の成績では冷凍後1週で著明に減少し、殆んど全例に抑制される。しかし1ヵ月後は術前値に近く回復するものが多い。このことは胃冷凍による胃底腺体部の障害が少ないことを示しており、体部主細胞の再生若しくは機能回復によるものであることが推察され、病理組織学的所見でも説明しえられることである。

著者らの胃冷凍法がO. H. Wangenstein等の標準バルーン使用による成績より減酸効果がよく、しかも消化力の低下がないのは壁細胞分布の多い腺頸部をほぼ選択的に障害することが出来るためと考える。

Mucoproteinの分泌は胃壁温1~3℃群で3、4週に上昇しており腺頸部主細胞の機能亢進がうかがわれる。その後約1ヵ月、2ヵ月で減少を示してほぼ術前値に回復し、3ヵ月に至つてもほぼその値を持続しており主細胞機能の正常化がうかがわれるが、6ヵ月ではむしろ術前値より減少している。これらのことは平等冷凍による腺頸部主細胞の器質的、機能的障害のほかに組織学的所見の上から腺頸部の広範な繊維化と迷走神経終末器の変性によるものも含まれていると考えられる。

Mucoprotein等の分泌はDragstadt³⁷⁾、大井^{38)~45)}等によると迷走神経切断により著明な減少が認められ、その消長は切断の成否の判定になるとも云つており、その意味では胃冷凍法は迷走神経切断の効果とも似た点がある。

Cubberly⁴⁶⁾等はUropepsinと慢性胃炎の關係について胃鏡診断により、萎縮性のものでは排泄量は減少し、肥厚性のものでは比較的増加し、表層性あるいは混合性胃炎は正常範囲にあつたと述べている。前沢⁴⁷⁾等も同様の報告を行ない、Uropesinと塩酸分泌量の關係は一般に平行して増減するが、必ずしも一致しないものもあり、潰瘍合併の胃炎では高値を示すと云つてい

る。これより考えると1~3℃群が4~6℃群に比しUropepsinの減少の期間の長いことは冷凍による胃腺細胞の破壊或は胃炎の程度の差を示しており、又冷凍に伴う潰瘍などの合併症のない事がうかがわれる。

従つて平等冷凍法は消化性潰瘍の治療原則である減酸、迷走神経遮断などの効果を持続的且適確に得ることが出来ることを示し、而も消化力の低下がない点、消化性潰瘍治療上の意義は極めて大きく、多くの興味

ある問題を提供するものである。

3 再冷凍について

Sutherland⁴⁸⁾等は臨床冷凍症例173例中49例に再冷凍を行なつてその酸度の経過を観察しているが、初回冷凍の減酸効果に關係なく臨床症状の発現した群に再冷凍を行ない、再冷凍後3ヵ月、9ヵ月後に種々の賦活により減酸効果の程度と症状の關係を追求し、再冷凍で長期減酸のものに症状の発現のないことをみている。

著者は実験成績には示しておらないが、標準バルーンにより冷凍し反発現象を示したものに胃壁温3~6℃で実験的に再冷凍を行なつた場合、初回冷凍に比し著明な分泌機能抑制がみられ、又臨牀的にも適正冷凍温度に至らず1ヵ月後に反発現象を示したものに、3~5℃の胃壁温で再冷凍を行ない、実験的成績と同様に長期の減酸効果のあることを経験している。

又再冷凍に於けるMucoproteinは胃塩酸分泌と同様に長期の減少を示したが、胃底腺体部の主細胞より分泌されるPepsinは冷凍1ヵ月後には術前値に回復している。これは再冷凍に於ても腺体部への障害が少く消化力に障害のないことを意味している。

4 Mann-Williamson 潰瘍に及ぼす影響

M-W潰瘍に関する実験報告は多くの学者によつてなされているが、その潰瘍の発生は幾分日数に差異はあるものの殆んど100%に近く認められる。この潰瘍発生については防禦因子である十二指腸液の下部回腸への回避と、Shoch & Folgelson, Slive and Bauchrach⁵⁶⁾三秘⁵⁷⁾、御手洗⁵⁸⁾⁵⁹⁾等のいうように術後強度の胃塩酸の化学的作用、jet effectによる機械的作用によるものである。

著者の実験に於てもM-W潰瘍は諸家の報告通り14日~21日に全例に発生を認めたが、胃冷凍を施行したM-W吻合例では糜爛及び潰瘍の発生は5例中4例で、そのうち3例の潰瘍の大きさは対照群の半分以下で、潰瘍の深さも粘膜内にとどまり、対照群に比して、それらは明らかに軽度である。又屠殺前に採液した胃塩酸分泌量も対照群の1/3~1/4以下である。

従つて胃冷凍による減酸効果、即ち攻撃因子の抑制はM-W潰瘍についてはその発生を完全に抑制し得ないが、その程度が軽い点から胃冷凍が潰瘍の発生に対し抑制的な影響を与えていると思われる。

このようなM-W潰瘍発生に關与する塩酸因子の意義に關し、十二指腸液などの防禦因子を附加した場合どうなるかを検討するため空腸幽門洞吻合を行なつて

検索を行なった。

まずこの群は吻合部空腸粘膜が十二指腸液で洗滌された状態であるにもかかわらず全例に潰瘍の発生を見た。これは Dragstadt, Schmilinsky^{60) 61) 62)} 等のいうように胃内に十二指腸液が逆流して胃分泌亢進を来した結果によるもので、潰瘍発生に対して十二指腸液は胃塩酸の影響を抑制しえないことを意味する。

この群に胃冷凍を施行した場合、1例を除いて4例に潰瘍発生がみられないことは胃冷凍によつて胃液の分泌量が減少し、胃液の化学的作用と機械的作用が弱められたことによるもので、更にこの胃塩酸は十二指腸液で十分に中和されうる程度の酸度であることを示している。而も潰瘍の発生した1例についても組織学的に潰瘍辺縁の上皮再生像を認めたが、これは十二指腸液が胃塩酸の粘膜及び潰瘍に及ぼす影響を弱めさせ、たとえ潰瘍が発生してもその潰瘍に治癒の傾向をうながしておることが知られる。Morton^{64) 65)}はM-W潰瘍に十二指腸液を関与させると不規則でも治癒傾向を現わすと報告しているが、著者の胃冷凍法による減酸時の成績と併せ考え潰瘍治癒機転の究明の上でも興味ある問題である。

M-W潰瘍発生に対する胃切除術の効果を胃冷凍法と比較するため、胃底腺を含めた部分的胃切除を行なったが、栄養障害などにより死亡するものがあるので、比較的早めに屠殺した。このため剖検までの生存日数は胃冷凍群に比して短期間であつた。しかし組織学的に吻合部の空腸粘膜に糜爛と腺組織内に軽度の細胞浸潤、充血を認めた以外特に潰瘍などの発生はみられず、幽門洞空腸吻合+冷凍群とはほぼ類似の結果がえられた。

Fauley & Ivy^{67) * 69)} 横井⁶⁶⁾等は広範な胃切除によりM-W潰瘍を抑制し得たとの報告もあるが、一般にはM-W潰瘍の発生を抑制することは非常に困難^{70) * 72)}である。三穂⁵⁷⁾の云うようにM-W潰瘍が酸性胃内容の化学的刺激と機械的作用により生ずるのであれば、胃冷凍により攻撃因子である胃塩酸分泌の減少とともに、相対的に防禦因子の作用を強化させ同時に機械的作用も弱められ、潰瘍発生が抑制されうるのである。

このことは私の実験成績に於て、胃冷凍+空腸幽門洞吻合群で遊離塩酸が30Clu以下であれば、十二指腸液がこれら胃塩酸を十分に中和しうることから人の消化性潰瘍症に対する冷凍効果の発現機序を十分に説明しうるものと考えられる。

以上のように胃平等冷凍により潰瘍の発生を抑制し

うる事実は発生論的には潰瘍発生の主要因子である胃液分泌機能を抑制し得たことであり、更に治療学的には発生した潰瘍面よりこれら主要因子の影響を減弱せしめることにより潰瘍を治癒に導きうることを示すもので、したがつて著者の成績は胃冷凍法が人の消化性潰瘍治療に於ても有効なる方法であることを示している。

VI 結 語

従来胃冷凍により、胃壁を損傷することなく減酸効果を期待し得る胃の冷凍温度限界について諸家の報告は一定していない。

それらを明らかにする目的で実験的、臨床的研究を行ない次の諸成績を得た。

1) 二重バルーンの考案により胃壁の冷凍温度勾配を4℃内外に保つことが出来、このことにより胃冷凍施行中にバルーン外壁に温度計を装着することにより、胃壁の冷凍温度条件を調整することが出来るようになり、臨床応用の上でも冷凍に伴う胃壁損傷を防止し得るようになった。

2) 二重バルーン法による胃冷凍に於て胃液の消長を各種温度群、冷凍時間について検討し60分冷凍、胃壁温1～3℃に於て最も長期の減酸効果、分泌機能抑制が出来ることを明らかにし、組織学的にこれらとの相関関係をも明らかにした。

3) 胃冷凍による減酸効果が潰瘍治癒に及ぼす影響をM-W潰瘍の発生実験により検討し、胃冷凍は攻撃因子を弱化せしめるだけでなく相対的に防禦因子を強化せしめ、胃液の化学的作用と機械的作用などの潰瘍発生に關与する主要因子を抑制し得ることを明らかにした。

4) 胃冷凍の臨床応用における胃塩酸分泌は胃冷凍4ヵ月後でも殆んどの症例は60～80%の減酸を示し、6ヵ月以上の症例でも70～90%の減酸を示す。

Mucoproteinは冷凍直後に減少するが、1ヵ月後より回復の傾向を示して、6ヵ月後には殆んど術前値に近く回復する。

Pepsinは冷凍後2週まで著しく減少するが1ヵ月後には回復する。

これらの経過は胃塩酸の分泌を除き動物実験とはほぼ同様の成績を示しているが、胃塩酸分泌に関しては臨床成績が著明な減酸を示す。

以上より胃平等冷凍法の減酸を期待し得る胃壁温度は1～3℃であり、二重バルーン法による冷凍効果を

明らかにした。

終りにのぞみ御指導、御校閲をいただいた恩師金谷春之教授をはじめ、病理学的な面で御教示をいただいた本学第2病理学教室桂佐元教授に心から深謝いたします。

又終始御教示下さった大沢謙一助教授をはじめ共同研究者並びに御協力下さった教室の方々に謝意を表します。

本論文の一部は第56,66回日本外科学会総会、第53回日本消化器病学会総会、第7,8回日本消化器病学会秋季大会、第27回日本臨床外科学会で発表し、1966年9月第3回世界消化器病学会に於て金谷教授によって発表された。

文 献

- 1) Wangenstein, O. H., et al. : Achieving "physiological gastrectomy" by gastric freezing. J. A. M. A., **180** : 439, 1962.
- 2) Wanteegensn, O. H., et al. : Can physiological gastrectomy be achieved by gastric freezing? Ann. Surg. **156** : 579, 1962.
- 3) Artz, C. P., et al. : Mucosal changes following gastric freezing. Amer. J. Surg., **107** : 277, 1964.
- 4) Artz, C. P., et al. : Clinical evaluation of gastric freezing for peptic ulcer. Ann. Surg., **159** : 758, 1964.
- 5) Sheldon, A. L., et al. : Development of gastric ulcer as a complication of gastric freezing. N. England. J. Med., **207** : 1001, 1964.
- 6) Wangenstein, S. L., et al. : Gastric "freezing": The temperature and morphologic changes. Arch. Surg., **80** : 286, 1965.
- 7) Wangenstein, S. L., et al. : "Gastric Freezing" in peptic ulcer. An evaluation of 100 cases. Amer. J. Med., **28** : 31, 1965.
- 8) Peter, F. T., et al. : Technique of gastric freezing in the treatment of duodenal ulcer. J. A. M. A., **181** : 76, 1962.
- 9) Peter, F. T., et al. : Effect of profound gastric hypothermia (gastric freezing) upon various phases of gastric secretion. Surg. Forum., **13** : 269, 1962.
- 10) Allcock, F. A., et al. : Structural changes following gastric freezing. Surg., **53** : 764, 1963.
- 11) McSweeney, E. D., et al. : The supercooled stomach. Surg. Forum., **14** : 3477, 1963.
- 12) Clapp, P., et al. : Structural and functional changes after gastric freezing. Surg. Forum., **14** : 349, 1963.
- 13) Bernstein, E. F., et al. : Treatment of Postgastrectomy stomach ulcer by gastric freezing. Arch. Surg., **87** : 13, 1963.
- 14) Bernstein, E. F., et al. : Rationale and results of gastric freezing for peptic ulcer. Amer. J. Surg. **107** : 268, 1964.
- 15) Blumgart, L. H., et al. : Experimental studies with gastric freezing. Gastroenterol., **47** : 291, 1964.
- 16) Goodale, R. L. Jr., et al. : Progress in gastric freezing. Arch. Surg., **89** : 1060, 1964.
- 17) Scott, H. W., et al. : Experimental and clinical appraisal of gastric freezing for duodenal ulcer. Ann. Surg., **159** : 769, 1964.
- 18) Nabreth, D. D., et al. : Gastric freezing for peptic ulceration in man—a note of caution. The early effects on gastric histology and acidity. N. England. J. Med., **270** : 603, 1964.
- 19) Lippman, H. N., et al. : Etiology and prevention of gross mucosal lesions seen after gastric freezing. J. A. M. A., **187** : 265, 1964.
- 20) Berg, C. D. and Nason, E. M. : Gastric ulcer : A. Sequela to gastric freezing. Canad. J. Surg., **7** : 341, 1964.
- 21) Brown, R. C., et al. : Failures of gastric hypothermia in treatment of peptic ulcer diathesis. J. Abdom. Surg., **5** : 37, 1963.
- 22) Grossman, M. I., et al. : Frozen Stomachs. Proceed with caution. Gastroenterol., **44** : 726, 1963.
- 23) McIlath, D. C., et al. : Gastric Freezing. An Experimental study. Surg., **53** : 764, 1963.
- 24) White, R. R., et al. : Problems and complication of gastric freezing. Ann. Surg., **159** : 765, 1964.
- 25) 大井実：胃潰瘍症、南江堂 1959.
- 26) 友田正信、近藤俊三：胃炎および胃潰瘍の成因

- に関する実験的研究, 第2報, 胃潰瘍発生に對する塩酸の意義に関する実験的研究. 口外誌, **44** : 278, 1943.
- 27) 北良彦他: 胃冷凍に関する実験的研究, 特に胃壁の温度条件と壁細胞数の推移について. 口消誌, **63** : 75, 1966.
- 28) 金谷春之他: 胃冷凍に関する研究, 特に冷凍温度限界と平等冷凍について. 最新医学, **21** : 1392, 1966.
- 29) Karacadag, S., et al. : "Gastric Freezing" in peptic ulcer. An evaluation of 100 cases. Ann. Int. Med., **61** : 645, 1964.
- 30) Karacadag, S., et al. : Side effects and complication of gastric freezing. J. A. M. A., **188** : 1151, 1964.
- 31) Karacadag, S. and Klotz, A. P. : A physiologic interpretation of gastric freezing in the human. Amer. J. Digest' Dis., **9** : 319, 1964.
- 32) Kauver, A. J., et al. : Gastric freezing. A clinical evaluation. Arch. Surg., **89** : 985, 1964.
- 33) Spellberg, M. H., et al. : Experience with gastric freezing in the treatment of peptic ulcer. Amer. J. Gastro-Enterol., **42** : 249, 1964.
- 34) Meredith, J. H., et al. : Acid secretion in stomach pouch made after freezing the stomach. Ann. Surg., **158** : 440, 1963.
- 35) Lawrence, E. S., et al. : Secretory studies in frozen Heidenhaim pouches. Arch. Surg., **87** : 690, 1963.
- 36) Melnyk, G. S., et al : Gastric Freezing in Dogs. Ann. Surg., **1962** : 135, 1965.
- 37) Dragstadt, L. R., et al. : Appraisal of vagotomy for peptic ucler after 7 years. J. A. M. A., **145** : 795, 1951.
- 38) 齋自安: 人胃の非壁細胞性分泌, 特に溶解粘液に関する研究. 慈医大誌, **71** : 1089, 1955.
- 39) Grossberg, A. L. : Mucoprotein of gastric juice and mucus and mechanism of their secretion. Amer. J. physiol., **162** : 136, 1950.
- 40) Glass, G. B., et al. : The three main components of the human gastric mucin : dissolved mucoprotease, dissolved mucoprotein, and mucoid of gastric visible mucus. Part I, Part II, Part III, Gastroenterol., **12** : 821, 1949.
- 41) 阿部純: 迷走神経切除後の切除胃に於ける粘膜ことに壁細胞の形態学的觀察およびその胃液分泌との関係について. 日新医学, **38** : 443, 19519
- 42) Storer, E. H., et al. : The effect of vagotomy and antrum resection of the Mann-Williamson ulcer. Surg., **27** : 526, 1950.
- 43) Storer, E. H., et al. : Effect of the Exalto-Mann-Williamson procedure on gastric secretion. Arch. Surg., **64** : 192, 1950.
- 44) Storer, E.H., et al. : Gastric secretion in Heidenhaim pouches following serection of vagus nerves to main stomach. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **80** : 327, 1932.
- 45) Beaver, M. G. and Mann, F. C. : The production of peptic ulcer after section of gastric nerve. Ann. Surg., **94** : 1116, 1931.
- 46) Cubberly, W., et al. Uropepsin excretion in gastroduodenal disease a correlative clinical study. Gastroenterol., **28** : 80, 1955.
- 47) 前沢秀彦他: 慢性胃炎の病態生理. 日本臨床, **16** : 184, 1958.
- 48) Sutherland, R. D., et al. : Rebound hyperacidity after gastric freezing. Clinical study of treatment for duodenal ulcer. Arch. Surg., **89** : 208, 1964.
- 49) Mann, F. C. and Williamson, C. S. : The experimental production of peptic ulcer. Ann. Surg., **77** : 409, 1923.
- 50) Mann, F. C. : The chemical and mechanical factors in experimentally produced peptic ulcer, Surg. Clin. N. America., **6** : 753, 1925.
- 51) Mann, F. C. and Bollman, J. L. : Experimentally produced peptic ulcer development and treatment. J. A. M. A., **99** : 1576, 1932.
- 52) Mann, F. C. : Physiologic mechanism in relation to the development of peptic ulcer. Minnesota Med., **20** : 755, 1937.
- 53) Owings, J. C. and Smith, I. H. : Experimental production and cure of jejunal ulcers. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **29** : 832, 1932.
- 54) Oliver, J. V. : Effect of vagotomy upon development of Mann-Williamson ulcer in the dog. Arch. Surg., **55** : 180, 1917.
- 55) Shoch, D. and Fogelson, S. J. : Prolongation of survival time in Mann-Williamson dogs by

- supplementing diets with amino acid. Amer. J. Digest. Dis., **9**: 173, 1942.
- 56) Slive, A., et al. : The significance of nutrition and gastric acidity in the etiology of experimental peptic ulcers produced experimentally by cinchophen, Amer. J. Digest. Dis., **3** : 822, 1936.
- 57) 三穂乙実 : Mann-Williamson 潰瘍の発生および治癒におよぼす嚢影について, 前編; Mann-Williamson 潰瘍の発生に関する研究。後編; Mann-Williamson 潰瘍の治癒に関する研究。慈医大誌, **71** : 2075, 1956.
- 58) 御手洗東洋 : 犬胃の壁細胞糸粒体に関する研究 第2編。種々なる胃手術による壁細胞糸粒体の変化。慈医大誌, **69** : 1076, 1955.
- 59) 正来智定 : 胃幽門部と胃分泌との関係, 其の2 幽門部に種々なる手術を加えたる前後に於ける胃分泌の状態。十全誌, **39** : 前編, 212, 1934.
- 60) Dragstedt, L. R. & Mettews, W. B. : The etiology of gastric and duodenal ulcer. Surg. Gyn. Obstetr., **55** : 265, 1932.
- 61) Schmilinsky, H. : Die Einteilung der gesamten Duodenal Saft in den Magen (innere Apotheke). Zbl. Chir., **45** : 416, 1918.
- 62) Chlumsky, V. : Über die gastroenterostomie. Beitr. Klin. Chir., **20** : 231, 487, 1898.
- 63) 堺哲郎 : 幽門部分泌機能に関する生理並びに病態生理の研究。(第一報) 日外誌, **36** : 2767, 1936.
- 64) Morton, C.B. : Observation of peptic ulcer : IV patch transplants of jejunum in the stomach. Ann. Surg., **85** : 879, 1927.
- 65) Morton, C. B. : Observation of peptic ulcer : IV Finding experimentally produced peptic ulcers : etiologic and therapeutic considerations, Ann. Surg., **87** : 401, 1928.
- 66) 横井正幸 : Mann-Williamson 潰瘍の発生におよぼす胃切除範囲の影響。慈医大誌, **65** : 2610, 1961.
- 67) Fauley, G. B. and Ivy, A.C. : The prevention of post-operative jejunal ulcer by diet and fundusectomy : An experimental study in dogs. Surg. Gyn. Obstetr., **63** : 717, 1936.
- 68) Fauley, G. B. and Ivy, A. C. : Fundusectomy prevents post-operative jejunal ulcer. Proc. Soc. exper. Biol. Med., **34** : 152, 1936.
- 69) Fauley, G. B., et al. : An attempt to prevent postoperative jejunal ulcer by alminum hydroxide therapy : An experimental study in Mann-Williamson dogs. Amer. J. Digest. Dis., **5** : 792, 1939.
- 70) Enerson, O.M., et al. : Failure of vagotomy to prevent the formation of Mann-Williamson ulcers in dogs. Arch. Surg., **60** : 223, 1950.
- 71) Sandweiss, D. J. et al. : The prevention or healing of experimental peptic ulcer in Mann-Williamson dogs with anterior pituitary-like hormone (Antuitrin S) preliminary report. Amer. J. Digest. Dis., **5** : 24, 1938.
- 72) Sandweiss, D. J. and Saltzstein, H. C. : Hormone preparations in the treatment of 282 Mann-Williamson Dogs. Surg. **26** : 649, 1949.